

⑤

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl. 2:

C 07 D 263/24

C 07 D 317/22

C 07 D 405/12

A 61 K 31/42

DE 28 36 305 A 1

⑪

Offenlegungsschrift

28 36 305

⑫

Aktenzeichen:

P 28 36 305.5

⑬

Anmeldetag:

18. 8. 78

⑭

Offenlegungstag:

1. 3. 79

⑯

Unionspriorität:

⑰ ⑱ ⑲

26. 8. 77 Frankreich 7726105

23. 5. 78 Frankreich 7815342

⑮

Bezeichnung:

5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

⑯

Zusatz zu:

P 27 08 236.6

⑰

Anmelder:

Delalande S.A., Courbevoie, Hauts-de-Seine (Frankreich)

⑲

Vertreter:

Grünecker, A., Dipl.-Ing.; Kinkeldey, H., Dr.-Ing.; Stockmair, W., Dr.-Ing. Ae.E.; Schumann, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Jakob, P., Dipl.-Ing.; Bezold, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑳

Erfinder:

Dostert, Philippe, Chaville; Douzon, Colette, Paris; Bourgery, Guy, Colombes; Gouret, Claude, Meudon; Mocquet, Gisele, Paris; Coston, Jean-Alain, Garches (Frankreich)

DE 28 36 305 A 1

PATENTANWALTE

A. GRÜNECKER

DIPLO-ING.

H. KINKELDEY

DIPLO-ING.

W. STOCKMAIR

DIPLO-ING.-A&E(CALTECH)

K. SCHUMANN

DR. RER.NAT.-DIPL-PHYS.

P. H. JAKOB

DIPLO-ING.

G. BEZOLD

DR. RER.NAT.-DIPL-CHEM.

2836305

Zusatz zu P 27 08 236.6

8 MÜNCHEN 22

MAXIMILIÄNSTRASSE 43

18. Aug. 1978

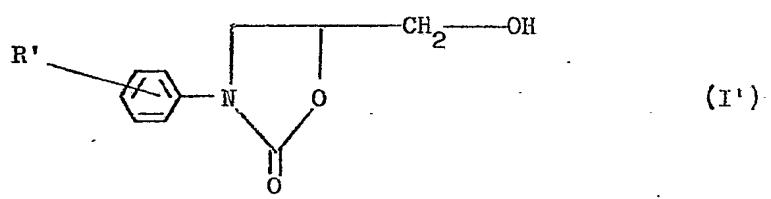
P 13 032

DELALANDE S.A.

32, rue Henri Regnault, F-92402 COURBEVOIE

Patentansprüche

(1) 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinone, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin bedeuten:

- R' - eine p-Amino-, m-Dimethylamino-, p-n-Pentylamino-, p-Trifluormethyl-, p-Phenoxyethylgruppe, deren Phenylkern gegebenenfalls in der 3-Stellung durch eine Nitrogruppe substituiert ist, eine p-(m-Chlorphenyläthyl)-, p-Styryl(trans)- oder 2-p-Methyl-2-methylthio-1,3-dioxolan-Gruppe;
- eine -SR₁-Gruppe, die in der p-Stellung angeordnet ist und in der R₁ eine Alkylgruppe mit 5 Kohlenstoffatomen oder eine Acetyl-methylthiogruppe darstellt;

TELEFON (089) 222862

TEL

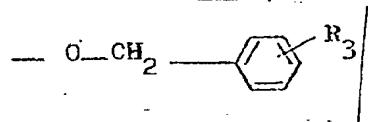
909809/1016

NAPAT

TELEKOPIERER

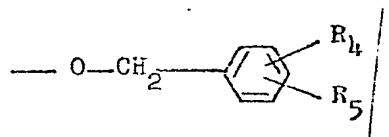
ORIGINAL INSPECTED

- eine $-OR_2$ -Gruppe, die in der p-Stellung angeordnet ist und in der R_2 darstellt
- eine Isopentyl-, Neopentyl-, 3,3-Dimethylbutyl- oder 2-Äthylbutylgruppe,
- eine Cycloalkylmethylgruppe, in der die Cycloalkylgruppe 3 bis 7 Kohlenstoffatome aufweist, oder eine Cycloalkyläthylgruppe, in der die Cycloalkylgruppe 5 oder 6 Kohlenstoffatome aufweist,
- eine 4-Pentenylgruppe,
- eine 1-Cycloalkenmethylgruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, eine 1-Methylcyclopentylmethyl- oder 1,4-Cyclohexadienylmethylgruppe oder
- eine 2-1,3-Dioxolanyl methyl-, 2-1,3-Dithiolanyl methyl-, 2-1,3-Oxathiolanyl methyl-, 2-1,3-Dithianyl methyl-, 2-Tetrahydropyranyl methyl-, 3-Tetrahydropyranyl methyl- oder 4-Tetrahydropyranyl methylgruppe;
- eine Benzyloxygruppe, die in der p-Stellung substituiert ist und die Formel hat



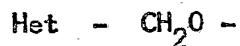
worin R_3 einen Rest darstellt, der ausgewählt wird aus der Gruppe o-Cyano, m-Chlor, m-Brom, m-Jod, m-Nitro, m-Cyano, p-Acetamido, m-Amino, p- NHC_2H_3 , p- $NHCOC_2H_5$;

- eine Benzyloxygruppe, die in der p-Stellung disubstituiert ist und die Formel hat



worin das Paar (R_4 , R_5) eine Bedeutung hat, die ausgewählt wird aus der folgenden Gruppe: (3-Cl, 4-Cl), (2-Cl, 4-Cl), (3-Cl, 5-Cl), (3-Cl, 4-F), (3-NO₂, 4-F), (3-NO₂, 5-CN), (3-NO₂, 5-Cl), (3-NO₂, 4-Cl), (3-Cl, 4-NO₂), (3-CN, 4-F);

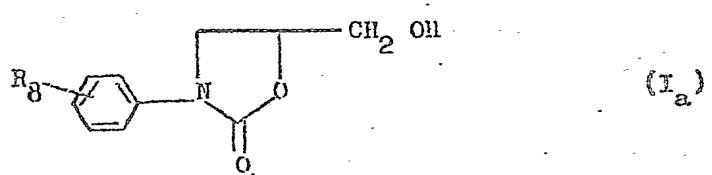
- eine heterocyclische Methyloxykette, die in der p-Stellung angeordnet ist und die Formel hat



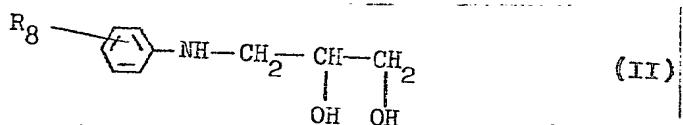
worin Het eine der folgenden Reste darstellt: 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrazinyl;

- eine -COR₆-Kette, die in der p-Stellung angeordnet ist und in der R₆ eine Alkylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt;
- eine -O-CH₂-CO-R₇-Kette, die in der m- oder p-Stellung angeordnet ist und in der R₇ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt;
- eine -O-(CH₂)_n-CN-Kette, die in der m- oder p-Stellung angeordnet ist und in der n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet; oder
- eine in der p-Stellung angeordnete Kette, die ausgewählt wird aus der folgenden Gruppe: Methoxymethyloxy, 2-Morpholinoäthoxy, Acetylmethyloxyoxim.

2. Verfahren zur Herstellung von 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinonen der allgemeinen Formel

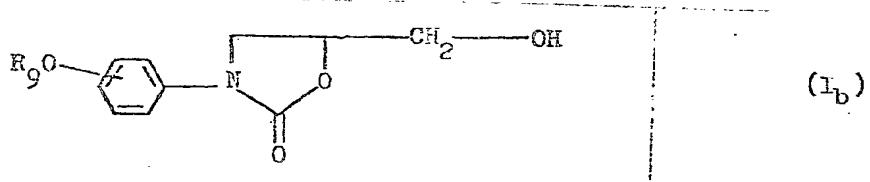


worin R_8 eine m-Dimethylamino-, p-Phenoxyethyl-, p-Trifluor-methyl-, p-(m-Chlorphenyläthyl)- oder p-Styryl(trans)-Gruppe; eine in p-Stellung angeordnete $-SR_1$ -Gruppe, worin R_1 eine Alkylgruppe mit 5 Kohlenstoffatomen darstellt, oder eine in p-Stellung angeordnete $-COR_6$ -Kette, worin R_6 eine Alkylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1-Phenylamino-2,3-propandiol der allgemeinen Formel



worin R_8 die oben in bezug auf die Formel (Ia) angegebenen Bedeutungen hat, durch Einwirkung von Äthylcarbonat cyclisiert.

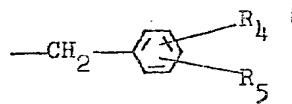
3. Verfahren zur Herstellung von 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinonen der allgemeinen Formel



worin R_9 die gleichen Bedeutungen hat wie R_2 in der in Anspruch 1 angegebenen Formel (I') mit Ausnahme der 2-1,3-Dithiolanyl methyl-, 2-1,3-Oxathiolanyl methyl- und 2-1,3-Dithianyl methyl-Gruppen oder eine substituierte Benzylgruppe der Formel



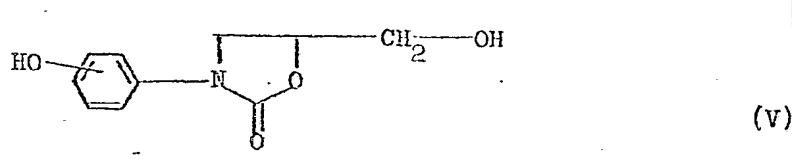
worin R_3 die gleichen Bedeutungen wie in der Formel (I') in Anspruch 1 hat, eine disubstituierte Benzylgruppe der Formel



worin R_4 und R_5 die gleichen Bedeutungen wie in der Formel (I') in Anspruch 1 haben, eine heterocyclische Methylkette der Formel



worin Het die gleichen Bedeutungen wie in der Formel (I') in Anspruch 1 hat, eine $-\text{CH}_2\text{-CO-R}_7-$ Kette, worin R_7 die gleichen Bedeutungen wie in der Formel (I') in Anspruch 1 hat, oder eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt wird aus den Methoxymethyl-, 2-Morpholinoethyl-, Cyanomethyl-, 3-Cyanopropyl-, 4-Cyanobutylgruppen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

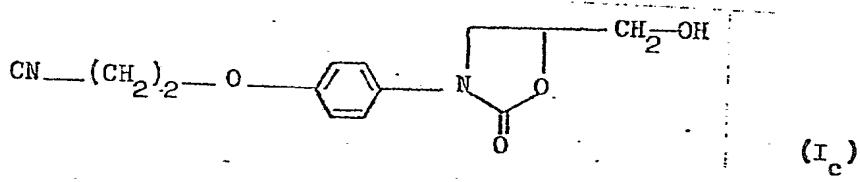


vorzugsweise unter Rückfluß in Aceton oder Acetonitril und in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit einer Verbindung einer der folgenden Formeln kondensiert

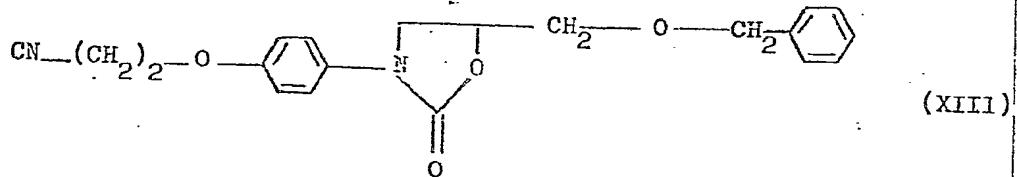


worin R_9 die oben angegebenen Bedeutungen hat.

4. Verfahren zur Herstellung eines 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinons der Formel

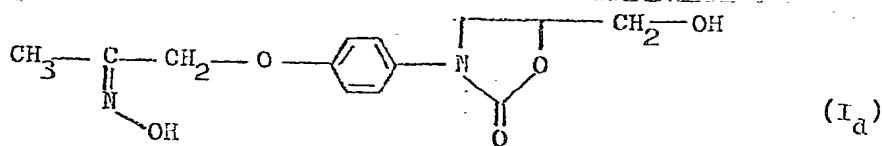


dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

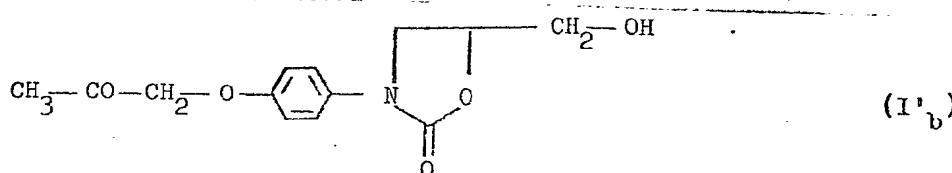


in Äthanol in Gegenwart von Palladium auf Kohle und vorzugsweise in Gegenwart von einigen Tropfen salzaurem Äthanol der Hydrogenolyse unterwirft.

5. Verfahren zur Herstellung des 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinons der Formel

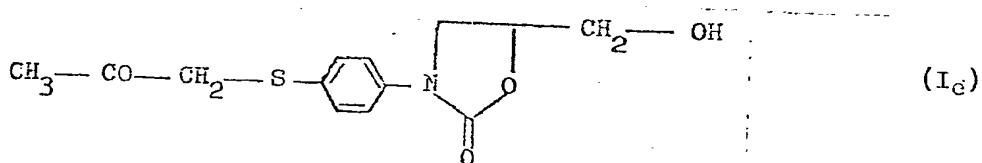


dadurch gekennzeichnet, daß man die nach dem Verfahren des Anspruchs 3 hergestellte Verbindung der Formel

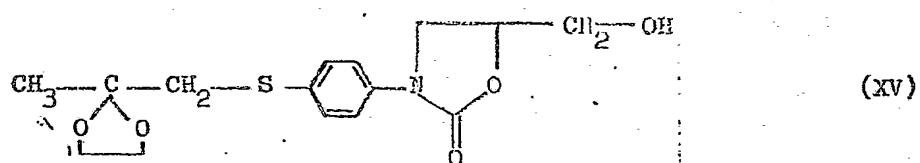


mit Hydroxylaminhydrochlorid in wäßrigem Äthanol kondensiert.

6. Verfahren zur Herstellung des 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinons der Formel

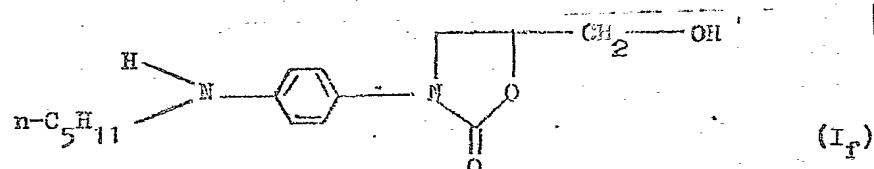


dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel

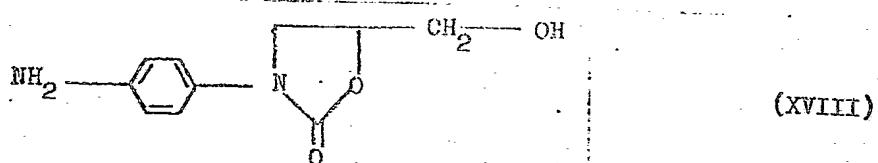


in Gegenwart von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in Tetrahydrofuran hydrolysiert.

7. Verfahren zur Herstellung des 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinons der Formel

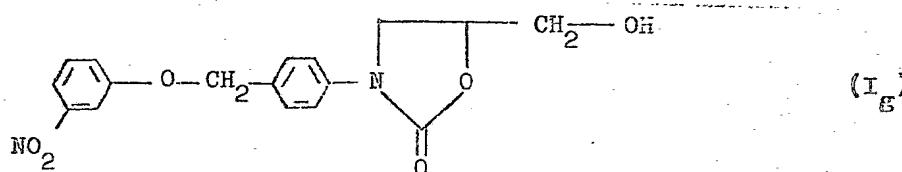


dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel

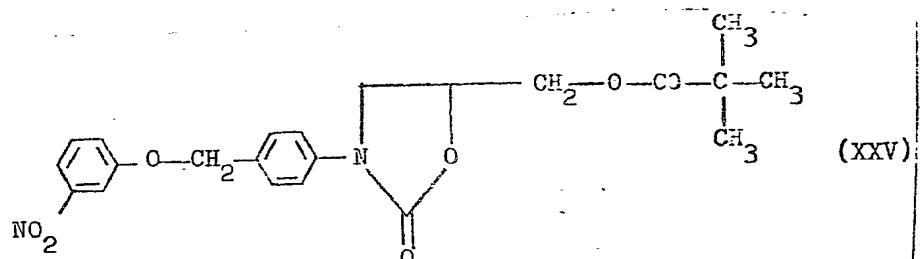


in Butanol und in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit n-Pentylbromid kondensiert.

8. Verfahren zur Herstellung des 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinons der Formel

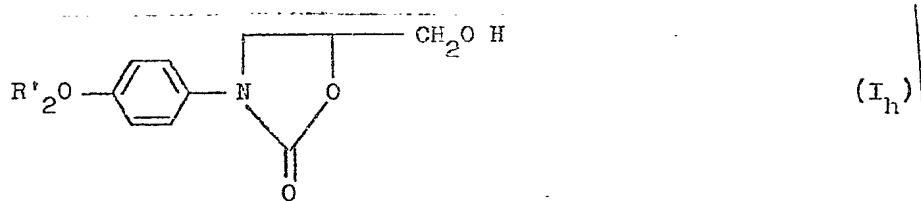


dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel

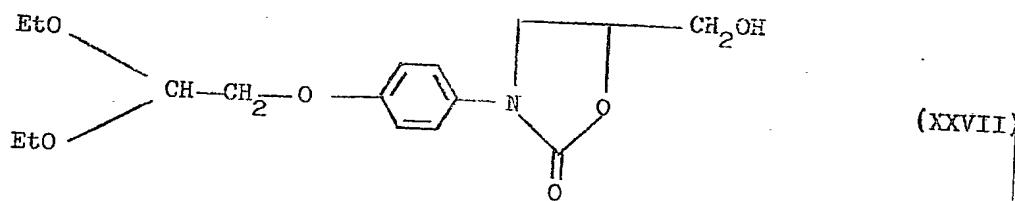


hydrolysiert.

9. Verfahren zur Herstellung der 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinone der allgemeinen Formel



worin R'₂ eine 2-1,3-Dithiolanyl-methyl-, 2-1,3-Oxathiolanyl-methyl- oder 2-1,3-Dithianyl-methyl-Gruppe bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel



worin Et den Äthylrest bedeutet, mit einer Verbindung der Formel umsetzt



worin das Paar (n, X) die folgenden Bedeutungen haben kann:
(1, Schwefel), (1, Sauerstoff), (2, Schwefel).

10. Arzneimittel, insbesondere für die Behandlung von endogenen und exogenen depressiven Zuständen, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der in Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel (I') mit Ausnahme der Verbindungen, in denen R' eine p-Amino- oder 2-p-Methyl-2-methylthio-1,3-dioxolan-Gruppe bedeutet, als Wirkstoff, enthält.

PATENTANWÄLTE

10

A. GRÜNECKER

DR. 2836305

H. KINKELDEY

DR. ING.

W. STOCKMAIR

DR. ING. - A&E(CALTECH)

K. SCHUMANN

DR. RER. NAT. - DPL-PHYS.

P. H. JAKOB

DPL-ING.

G. BEZOLD

DR. RER. NAT. - DPL-CHEM.

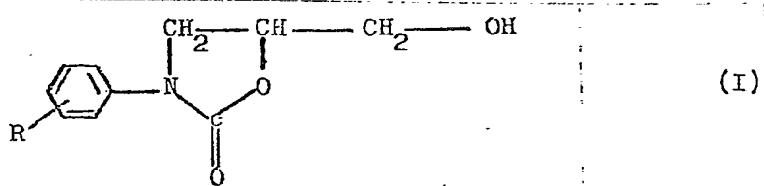
8 MÜNCHEN 22

MAXIMILIANSTRASSE 43

5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinone, Verfahren zu ihrer
Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue 5-Hydroxymethyl-2-oxazolidinone,
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre therapeutische Verwendung
bzw. sie enthaltende pharmazeutische Mittel.

Die einen Gegenstand der Erfindung bildenden neuen Verbindungen
sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



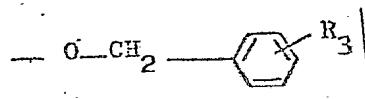
worin bedeuten:

909809/1016

-2-
M

2836305

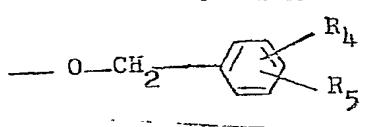
- R - eine m-Dimethylamino-, p-n-Pentylamino-, p-Trifluormethyl-,
p-Phenoxyethyl-Gruppe, deren Phenylkern in der 3-Stellung
gegebenenfalls substituiert ist durch eine Nitrogruppe,
eine p-(m-Chlorphenyläthyl)- oder p-Styryl(trans)-Gruppe;
- eine in der p-Stellung angeordnete -SR₁-Gruppe, in der R₁
eine Alkylgruppe mit 5 Kohlenstoffatomen oder eine Acetyl-
methylthiogruppe darstellt;
- eine in der p-Stellung angeordnete -OR₂-Gruppe, in der R₂
darstellt:
. eine Isopentyl-, Neopentyl-, 3,3-Dimethylbutyl- oder 2-
Äthylbutylgruppe,
. eine Cycloalkylmethylgruppe, worin der Cycloalkylrest 3
bis 7 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Cycloalkyläthyl-
gruppe, worin der Cycloalkylrest 5 oder 6 Kohlenstoffatome
enthält,
. eine 4-Pentenylgruppe,
. eine 1-Cycloalkenmethylgruppe mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen,
eine 1-Methylcyclopentylmethyl- oder 1,4-Cyclohexadienyl-
methylgruppe oder
. eine 2-1,3-Dioxolanyl methyl-, 2-1,3-Dithiolanyl methyl-,
2-1,3-Oxathiolanyl methyl-, 2-1,3-Dithianyl methyl-, 2-
Tetrahydropyranyl methyl-, 3-Tetrahydropyranyl methyl- oder
4-Tetrahydropyranyl methylgruppe;
- eine in der p-Stellung angeordnete substituierte Benzyloxy-
gruppe der Formel



909809 / 1016

worin R_3 einen Rest darstellt, der ausgewählt wird aus der Gruppe: o-Cyano, m-Chlor, m-Brom, m-Jod, m-Nitro, m-Cyano, p-Acetamido, m-Amino, p-NHCOOCH₃, p-NHCOC₂H₅;

- eine in p-Stellung angeordnete disubstituierte Benzyloxygruppe der Formel



worin das Paar (R₄, R₅) eine Bedeutung hat, die ausgewählt wird aus der Gruppe: (3-Cl, 4-Cl), (2-Cl, 4-Cl), (3-Cl, 5-Cl), (3-Cl, 4-F), (3-NO₂, 4-Cl), (3-Cl, 4-NO₂), (3-CN, 4-F), (3-NO₂, 4-F), (3-NO₂, 5-CN), (3-NO₂, 5-Cl);

- eine in der p-Stellung angeordnete heterocyclische Methoxykette der Formel



worin Het einen der folgenden Reste darstellt: 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyrazinyl;

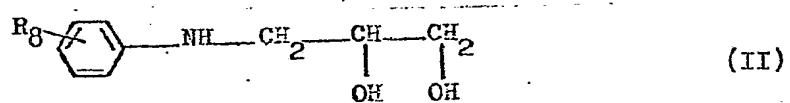
- eine in der p-Stellung angeordnete -COR₆-Kette, worin R₆ eine Alkylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt;
- eine in der m- oder p-Stellung angeordnete -O-CH₂-CO-R₇-Kette, worin R₇ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt;
- eine in der m- oder p-Stellung angeordnete -O-(CH₂)_n-CN-Kette, worin n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet; oder
- eine in der p-Stellung angeordnete Kette, die ausgewählt wird aus der Gruppe: Methoxymethoxy, 2-Morpholinoäthoxy, Acetylmethoxyoxim.

- A -
13

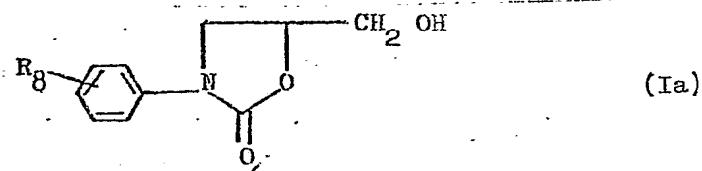
2836305

Die Verbindungen der oben angegebenen Formel (I) werden erhalten:

- a) Durch Cyclisieren eines 1-Phenylamino-2,3-propandiols der Formel

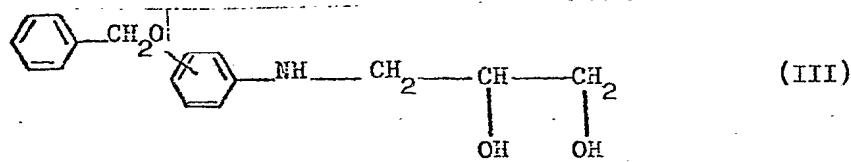


worin R_8 eine m-Dimethylamino-, p-Phenoxyethyl-, p-Trifluormethyl-, p-(m-Chlorphenyläthyl)- oder p-Styryl(trans)-Gruppe, eine in der p-Stellung angeordnete $-SR_1$ -Gruppe, worin R_1 eine Alkylgruppe mit 5 Kohlenstoffatomen darstellt, oder eine in der p-Stellung angeordnete $-COR_6$ -Kette, worin R_6 eine Alkylgruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, durch Einwirkung von Äthylcarbonat, vorzugsweise in Gegenwart einer Base und eines organischen Lösungsmittels, was zu Verbindungen der Formel führt



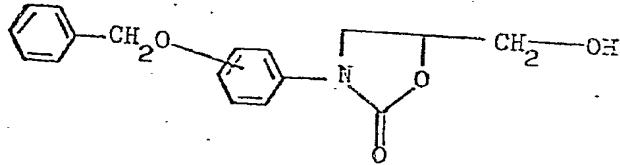
worin R_8 die oben angegebenen Bedeutungen hat:

- b) durch Cyclisieren von 1-Phenylamino-2,3-propandiol der Formel

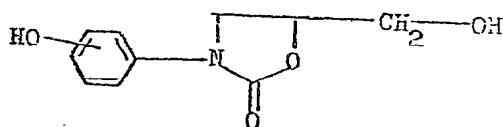


durch Einwirkung von Äthylcarbonat, was zu der Verbindung der Formel führt

909809 / 1016



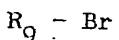
die anschließend in Gegenwart von Palladium auf Kohle in Alkohol einer Hydrogenolyse unterworfen wird unter Bildung der Verbindung der Formel



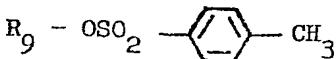
die man, vorzugsweise unter Rückfluß in Aceton oder Acetonitril und in Gegenwart von Kaliumcarbonat, mit einer Verbindung einer der folgenden Formeln kondensiert



(VI)



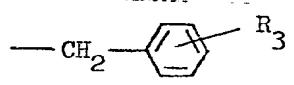
(VII)



(VIII)

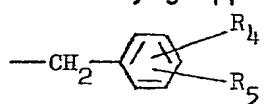
worin R_9 die gleichen Bedeutungen wie R_2 in der Formel (I) hat mit Ausnahme der 2-1,3-Dithiolanyl-methyl-, 2-1,3-Oxathiolanyl-methyl- und 2-1,3-Dithianyl-methyl-Gruppen oder worin R_9 bedeutet:

- eine substituierte Benzylgruppe der Formel



worin R_3 die in der Formel (I) angegebenen Bedeutungen hat,

- eine disubstituierte Benzylgruppe der Formel



worin R_4 und R_5 die gleichen Bedeutungen wie in der Formel (I) haben,

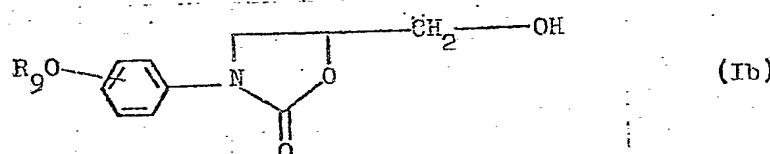
- 8 -
15

- eine heterocyclische Methylkette der Formel

Het - CH_2 -

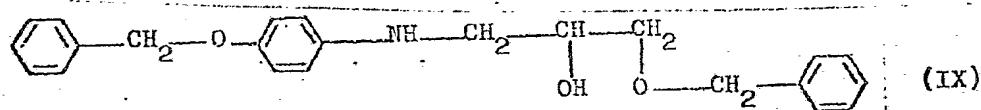
- worin Het die gleichen Bedeutungen wie in der Formel (I) hat,
- - eine $-\text{CH}_2\text{-CO-R}_7$ -Kette, worin R_7 die gleichen Bedeutungen wie in der Formel (I) hat, oder
 - eine Gruppe, die ausgewählt wird aus Methoxymethyl, 2-Morpholinoethyl, Cyanomethyl, 3-Cyanopropyl, 4-Cyanobutyl,

was zu Verbindungen der Formel führt

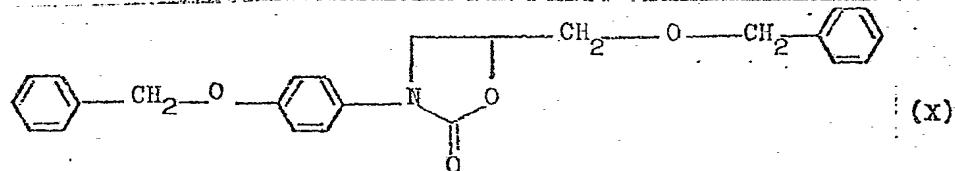


worin R_9 die gleichen Bedeutungen wie oben hat;

c) durch Cyclisieren von 1-Phenylamine-2,3-propandiol der Formel



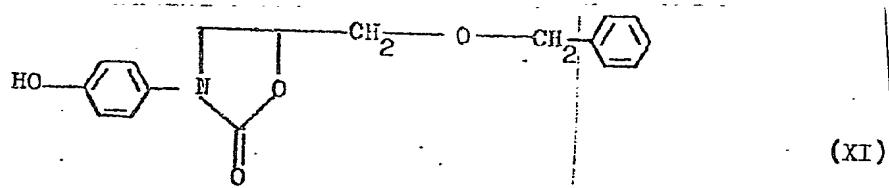
durch Einwirkung von Äthylcarbonat, was zu einer neuen Verbindung der Formel führt



die in Äthanol in Gegenwart von Palladium auf Kohle, vorzugsweise bei Umgebungstemperatur, einerselektiven Hydrogenolyse unterworfen wird unter Bildung der neuen Verbindung der Formel

1-16

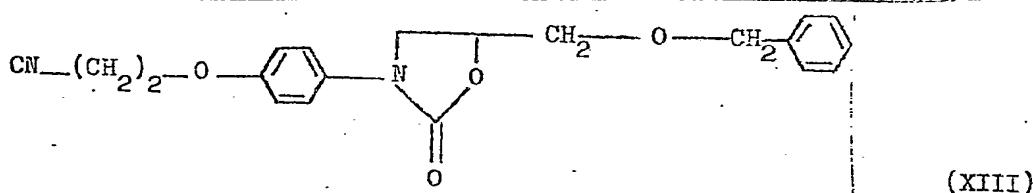
2836305



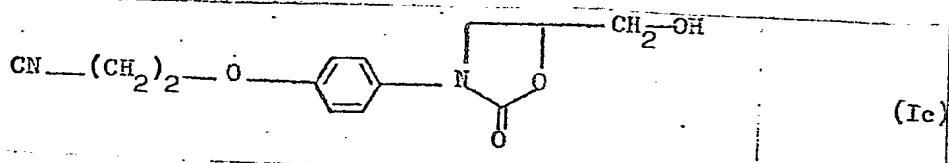
die man mit Acrylnitril der Formel



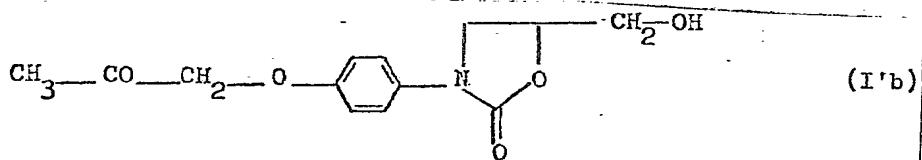
in Gegenwart von Triton B kondensiert, was zu der neuen Verbindung der Formel führt



die anschließend einer Hydrogenolyse in Äthanol in Gegenwart von Palladium auf Kohle und vorzugsweise in Gegenwart von einigen Tropfen salzaurem Äthanol unterworfen wird unter Bildung der Verbindung der Formel

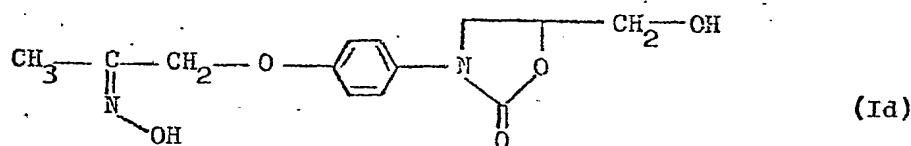


d) durch Kondensieren der Verbindung der Formel

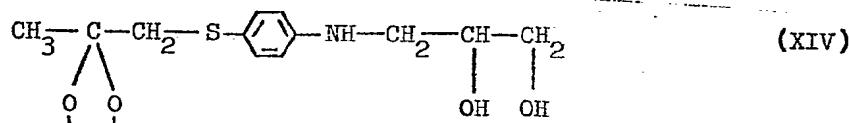


die in dem obigen Abschnitt (b) erhalten worden ist, mit Hydroxylaminhydrochlorid in wäßrigem Äthanol, was zu der Verbindung der Formel führt

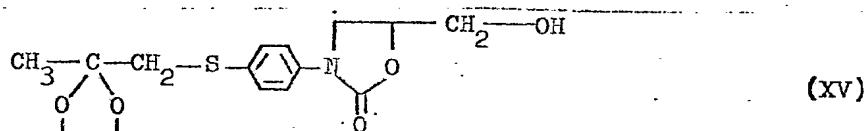
-8-
17
2836305



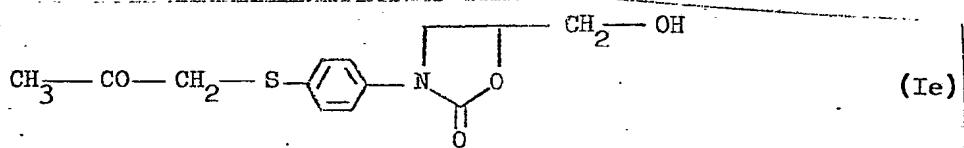
e) durch Cyclisieren der Verbindung der Formel



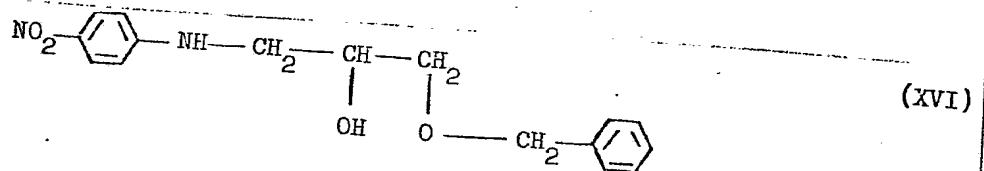
durch Einwirkung von Äthylcarbonat, was zu der neuen Verbindung
der Formel führt



die anschließend in Gegenwart von konzentrierter Chlorwasser-
stoffsäure in Tetrahydrofuran hydrolysiert wird unter Bildung
der Verbindung der Formel



f) durch Cyclisieren der Verbindung der Formel

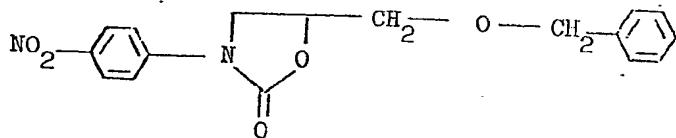


durch Einwirkung von Äthylcarbonat, was zu der neuen Verbindung
der Formel führt

909809 / 1016

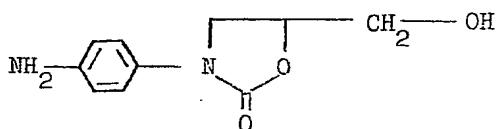
- 9 - 18

2836305



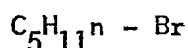
(XVII)

die anschließend in Äthanol in Gegenwart von Palladium auf Kohle und vorzugsweise von Äthanol/6,5 n Chlorwasserstoffsäure einer Reduktion und einer gleichzeitigen Hydrogenolyse unterworfen wird unter Bildung der neuen Verbindung der Formel



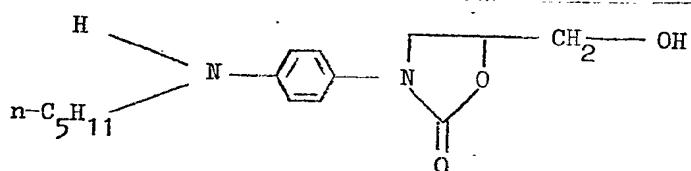
(XVIII)

die man mit n-Pentylbromid der Formel



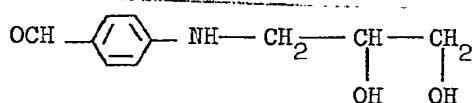
(XIX)

in Butanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat kondensiert, was zu der Verbindung der Formel führt



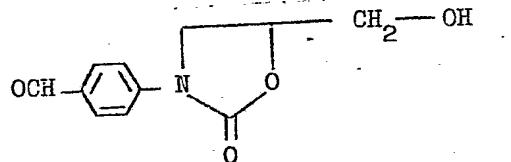
(If)

g) durch Cyclisieren der Verbindung der Formel



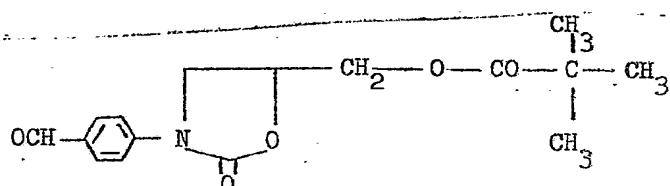
(XX)

in Gegenwart von Äthylcarbonat, insbesondere in Dioxan, indem man die dabei erhaltene Verbindung der Formel



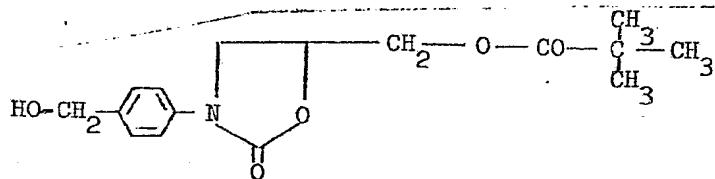
(XXI)

der Einwirkung von tert.-Buttersäurechlorid unterwirft, insbesondere in Pyridin, indem man die dabei erhaltene Verbindung der Formel



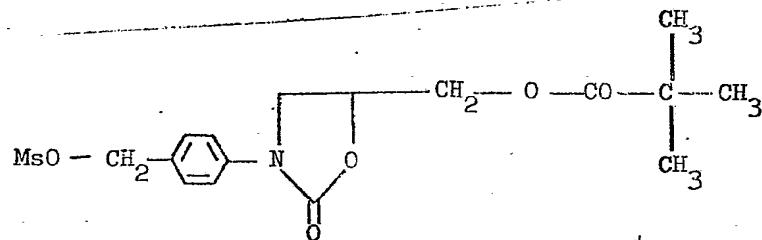
(XXII)

mit Natriumborhydrid, insbesondere in Methanol, reduziert und die dabei erhaltene Verbindung der Formel



(XXIII)

der Einwirkung von Mesylchlorid unterwirft, insbesondere in Methylenchlorid, was zu der Verbindung der Formel führt

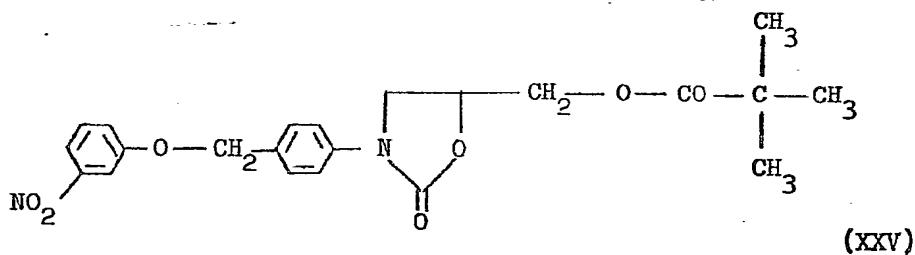


(XXIV)

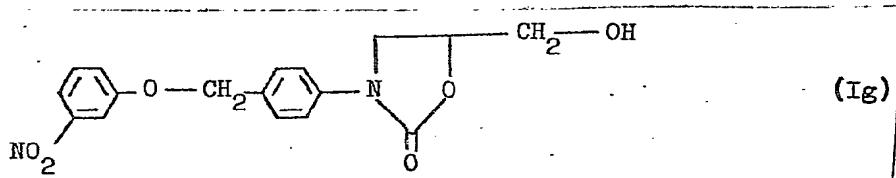
worin Ms den Mesylrest bedeutet, die man in Gegenwart von Natriumhydrid mit *m*-Nitrophenol reagieren läßt, die dabei erhaltene Verbindung der Formel

20
- 11 -

2836305



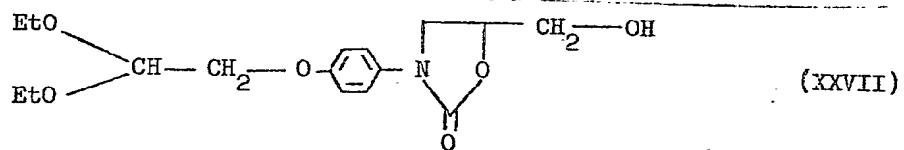
hydrolysiert, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie Kaliumhydroxid, insbesondere in Methanol, was zu der Verbindung der Formel führt.



h) durch Kondensieren von Bromacetaldehyddiäthylacetal der Formel



mit dem in dem obigen Abschnitt (b) erhaltenen 3-p-Hydroxyphenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon der Formel (V') in Gegenwart von Natriumhydrid und eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. Dimethylformamid (DMF), die dabei erhaltene Verbindung

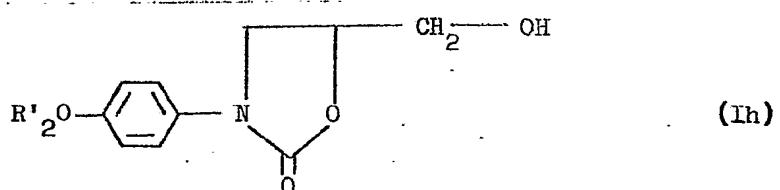


mit einer Verbindung der Formel umsetzt



909809 / 1016

in der das Paar (n, X) die folgenden Bedeutungen annehmen kann:
(1, Schwefel), (1, Sauerstoff), (2, Schwefel), vorzugsweise
in Gegenwart von Bortrifluoridätherat in Methylenechlorid, was
zu Verbindungen der Formel führt



worin R'_2 eine 2-1,3-Dithiolanyl-methyl-, 2-1,3-Oxathiolanyl-methyl- oder 2-1,3-Dithianyl-methylgruppe bedeutet.

Die Verbindungen der Formel II werden ihrerseits erhalten durch Kondensieren von Anilinen der Formel



worin R_8 die gleichen Bedeutungen wie in der Formel II hat, mit Glycidyl der Formel



in Methanol oder Äthanol.

Die Verbindungen der Formeln (III), (IX), (XIV) und (XVI) werden nach dem gleichen Verfahren hergestellt, wobei jedoch entsprechende Aniline eingesetzt werden.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Verbindungen der Formeln (I),

(XV) und (XVIII) in den vorstehenden Ansprüchen unter der Formel (I') zusammengefaßt sind.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1

5-Hydroxymethyl-3-p-trifluormethylphenyl-2-oxazolidinon (I)
(Code-Nr. 770 152)

Eine Mischung aus 46 g (0,195 Mol) 3-p-Trifluormethylphenylamino-1,2-propandiol (II), 23,6 g (0,2 Mol) Äthylcarbonat und einigen Tropfen einer 5 %igen methanolischen Natriummethylatlösung in 400 ml Toluol wird 1 Stunde lang auf 105°C erwärmt. Dann verdampft man die Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand an einer Siliciumdioxid-Kolonne (Eluierungsmittel CHCl₃), woran sich eine Umkristallisation aus Isopropyläther anschließt; Ausbeute 20 %, Schmelzpunkt (F.) 88°C, Summenformel C₁₁H₁₀F₃NO₃, Molekulargewicht 261,19.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 50,58 | 3,86 | 5,36 |
| gef. (%) | 50,74 | 3,83 | 5,32 |

Auf die gleiche Weise kann man die Verbindungen mit den nachfolgend angegebenen Code-Nummern, die in der weiter unten folgenden Tabelle I zusammengefaßt sind, herstellen:

770 365 - 770 423 - 770 696 - 770 180 - 770 155 - 771 181 - 780 564.

~~- 23~~Beispiel 2

5-Hydroxymethyl-3-m-cyanomethyloxyphenyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 770 231)

1. Stufe: 5-Hydroxymethyl-3-m-hydroxyphenyl-2-oxazolidinon (V)

In einem Autoklaven unterwirft man eine Lösung von 132,5 g (0,44 Mol) 5-Hydroxymethyl-3-m-benzyloxyphenyl-2-oxazolidinon, hergestellt nach einem Verfahren analog zu demjenigen des Beispiels 1, in 1,5 l Alkohol in Gegenwart von 13 g Palladium auf 10 % Kohle einer Hydrogenolyse zwischen 45 und 50°C. unter einem Druck von 2 kg innerhalb eines Zeitraums von 6 Stunden. Man filtriert, dampft das Filtrat ein und kristallisiert aus Isoproplalkohol um.

2. Stufe: 5-Hydroxymethyl-3-m-cyanomethyloxyphenyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 770 231)

Eine Mischung von 15 g (0,07 Mol) 5-Hydroxymethyl-3-m-hydroxyphenyl-2-oxazolidinon, das in der vorausgegangenen Stufe hergestellt worden ist, 7,6 g (0,1 Mol) Chloracetonitril, 38 g (0,28 Mol) Kaliumcarbonat und 1 g Kaliumjodid in 450 ml Aceton erhitzt man 8 Stunden lang unter Rückfluß. Man filtriert, dampft das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand in absolutem Alkohol; Ausbeute 71 %, F. 110°C, Summenformel $C_{12}H_{12}N_2O_4$, Molekulargewicht 248,23

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|-------|
| ber. (%) | 58,06 | 4,87 | 11,29 |
| gef. (%) | 58,08 | 4,90 | 11,35 |

909809/1016

Auf die gleiche Weise kann man die Verbindungen mit den nachfolgend angegebenen Code-Nummern, die in der weiter unten folgenden Tabelle zusammengefaßt sind, herstellen:

770 388 - 770 788 - 770 467 - 770 466 -
770 196 - 770 154 - 760 904 - 750 601 - 760 557 - 770 234 -
770 318 - 770 222 - 770 569 - 770 268 - 770 354 - 770 416 -
770 572 - 770 672 - 770 790 - 770 789 - 770 298 - 770 221 -
770 299 - 770 673 - 770 845 - 770 230 - 770 889 - 771 082 -
771 249 - 771 246 - 771 197 - 780 030 - 771 245 - 770 949 -
780 076 - 770 984 - 770 962 - 780 034 - 770 900 - 771 301 -
771 321 - 771 240 - 780 182 - 780 443 - 770 955 - 771 125 -
771 199 - 770 979 - 771 067 - 780 259 - 780 562.

Beispiel 3

3-(2-p-Cyano-äthoxyphenyl)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 770 131)

1. Stufe: 3-(p-Benzylxyloxyphenyl)-5-benzylloxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 760 431)

Diese Verbindung wird hergestellt unter Anwendung eines Verfahrens, das identisch mit demjenigen des Beispiels 1 ist, wobei man von dem geeigneten Propandiol ausgeht; Ausbeute 80 %, F. 126°C, Summenformel C₂₄H₂₃NO₄, Molekulargewicht 389,43.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 74,02 | 5,95 | 3,60 |
| gef. (%) | 73,87 | 6,14 | 3,89 |

2. Stufe: 3-(p-Hydroxyphenyl)-5-benzyloxymethyl-2-oxazolidinon
(Code-Nr. 760 484)

In einem Autoklaven unterwirft man eine Suspension von 18 g (0,046 Mol) der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung und 2 g Palladium auf 10 % Kohle in 400 ml absolutem Alkohol einer Hydrogenolyse bei Umgebungstemperatur unter einem Druck von 4 bis 5 kg Wasserstoff. Dann filtriert man, dampft das Lösungsmittel ein und kristallisiert aus absolutem Alkohol um; Ausbeute 73 %, F. 153°C, Summenformel C₁₇H₁₇NO₄

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 68,21 | 5,73 | 4,68 |
| gef. (%) | 68,38 | 5,62 | 4,46 |

3. Stufe: 3-(2-p-Cyanoäthoxyphenyl)-5-benzyloxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 760 993)

Eine Lösung von 13 g (0,03 Mol) der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung in 45 g (0,86 Mol) Acrylnitril erhitzt man in Gegenwart von 1 ml Triton B (40 %ig in Methanol) 15 Stunden lang unter Rückfluß. Dann dampft man das Überschüssige Acrylnitril ein, nimmt den Rückstand in 100 ml 1 n Natriumhydroxid auf, filtriert, wäscht den Niederschlag mit Wasser und dann mit Äther und kristallisiert aus Methanol um; Ausbeute 60 %, F. 112°C, Summenformel C₂₀H₂₀N₂O₄

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 68,17 | 5,72 | 7,95 |
| gef. (%) | 67,89 | 5,66 | 8,21 |

4. Stufe: 3-(2-p-Cyano-äthoxyphenyl)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon
(Code-Nr. 770 131)

In einem Autoklaven unterwirft man eine Suspension von 3,5 g (0,01 Mol) 3-(2-p-Cyano-äthoxyphenyl)-5-benzyloxymethyl-2-oxazolidinon, das in der vorhergegangenen Stufe hergestellt worden ist, 0,4 g Palladium auf 10 % Kohle und 0,05 ml Äthanol/7,5 n Chlorwasserstoffsäure in 250 ml Dioxan einer Hydrogenolyse unter einem Druck von 1 kg Wasserstoff bei Umgebungstemperatur. Man filtriert, reinigt den Rückstand durch Chromatographie an einer Siliciumdioxidkolonne. Man eluiert mit einem Chloroform/Aceton (50/50)-Gemisch und kristallisiert dann aus absolutem Alkohol um, wobei man 1 g des erwarteten Produkts erhält; Ausbeute 39 %, F. 131°C,

Summenformel C₁₃H₁₄N₂O₄

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|-------|
| ber. (%) | 59,53 | 5,38 | 10,68 |
| gef. (%) | 59,06 | 5,24 | 10,37 |

Beispiel 4

3-(p-Acetylmethoxyphenyl)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon-oxim
(Code-Nr. 770 126)

Eine Lösung von 7 g (0,026 Mol) 3-(p-Acetylmethoxy)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 760 652), hergestellt gemäß Beispiel 2, und 2,1 g (0,03 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid hält man in einer Mischung aus 120 ml Äthanol und 6 ml Wasser 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Dann dampft man das Lösungsmittel ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, filtriert und

kristallisiert aus 96 %igem Alkohol um; Ausbeute 75 %, F. 164°C,

Summenformel $C_{13}H_{16}N_2O_5$

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|-------|
| ber. (%) | 55,71 | 5,75 | 10,00 |
| gef. (%) | 55,44 | 5,70 | 10,09 |

Beispiel 5

3-(p-Acetyl methylthiophenyl)-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon
(Code-Nr. 770 501)

1. Stufe: 2-Methyl-p-[3-(5-hydroxymethyl-oxazolidinon)]-2-
phenylmercapto-1,3-dioxolan (Code-Nr. 770 500)

Diese Verbindung wird hergestellt unter Anwendung der gleichen Arbeitsweise wie in Beispiel 1, wobei man von dem geeigneten Propandiol ausgeht; F. 140°C, Summenformel $C_{15}H_{19}NO_5S$

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 55,37 | 5,89 | 4,31 |
| gef. (%) | 55,36 | 5,79 | 4,09 |

2. Stufe: 3-(p-Acetyl methylthiophenyl)-5-hydroxymethyl-2-
oxazolidinon (Code-Nr. 770 501)

Eine Lösung von 10,5 g (0,032 Mol) der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung in 200 ml Tetrahydrofuran und 10 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure erhitzt man 30 Minuten lang unter Rückfluß. Dann dampft man das Lösungsmittel ein,

- 19 -
28

2836305

nimmt den Rückstand in Wasser auf, filtriert und kristallisiert aus Methanol um; Ausbeute 53 %, F. 116°C, Summenformel C₁₃H₁₅NO₄S.
Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 55,50 | 5,37 | 4,98 |
| gef. (%) | 55,32 | 5,33 | 4,68 |

Beispiel 6

3-p-n-Pentylaminophenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 770 328)

1. Stufe: 5-Benzylloxymethyl-3-p-nitrophenyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 770 151)

Man erhält diese Verbindung mit der gleichen Arbeitsweise wie in Beispiel 1, wobei man von dem geeigneten Propandiol ausgeht; Ausbeute 78 %, F. 125°C, Summenformel C₁₇H₁₆N₂O₅

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 62,19 | 4,91 | 8,53 |
| gef. (%) | 61,84 | 4,87 | 8,57 |

2. Stufe: 3-p-Aminophenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon-hydrochlorid (Code-Nr. 770 211)

In einem Autoklaven erhitzt man eine Suspension von 25 g (0,076 Mol) der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung, 2,5 g Palladium auf 10 % Kohle und 12,5 ml Äthanol/6,5 n Chlor-

wasserstoffsäure in 600 ml absolutem Alkohol unter einem Druck von 3 kg Wasserstoff 2 Stunden lang auf 50°C. Dann filtriert man, verdampft das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um; Ausbeute 64 %, F. 200°C, Summenformel C₁₀H₁₃ClN₂O₃. Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|-------|
| ber. (%) | 49,09 | 5,36 | 11,23 |
| gef. (%) | 48,63 | 5,27 | 11,25 |

3. Stufe: 3-p-n-Pentylaminophenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon
(Code-Nr. 770 328)

Eine Suspension von 6,1 g (0,025 Mol) der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung, 4,5 g (0,03 Mol) n-Pentylbromid, 10 g Kaliumcarbonat und 0,1 g Natriumjodid in 100 ml Butanol erhitzt man 12 Stunden lang unter Rückfluß. Dann filtriert man, verdampft das Lösungsmittel und kristallisiert in einem Äther/Isopropylalkohol-Gemisch; Ausbeute 10 %, F. 124°C, Summenformel C₁₅H₂₂N₂O₃.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|-------|
| ber. (%) | 64,72 | 7,97 | 10,07 |
| gef. (%) | 64,47 | 7,97 | 10,02 |

Beispiel 7

3-p-(m-Nitrophenoxyethyl)phenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon
(Code-Nr. 771 263)

1. Stufe: 3-p-Formylphenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon
(Code-Nr. 770 054)

909809/1016

~~- 2X -~~
30

2836305

Eine Mischung von 65,4 g 3-p-Formylanilino-1,2-propandiol, 43,6 g Diäthylcarbonat und 16 ml Natriummethylat (10 %ige Lösung in Methanol) in 830 ml Dioxan erhitzt man unter Rückfluß (wobei man den gebildeten Alkohol abdestilliert). Dann filtriert man, dampft das Filtrat ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und wäscht mit einer verdünnten Chlorwasserstoffsäurelösung. Dann trocknet man, verdampft das Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand an einer Siliciumdioxidkolonne, was zu dem gewünschten Produkt führt; Ausbeute 23 %, F. 123°F, Summenformel $C_{11}H_{11}NO_4$, Molekulargewicht 221,21.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 59,72 | 5,01 | 6,33 |
| gef. (%) | 59,49 | 4,66 | 6,20 |

2. Stufe: 3-p-Formylphenyl-tert.-butylcarbonyloxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 771 213)

Zu einer Lösung von 15,5 g der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung in 180 ml Pyridin gibt man langsam 12,2 ml tert.-Buttersäurechlorid zu. Nach 1 Stunde bei Umgebungstemperatur verdünnt man mit Wasser, filtriert den gebildeten Niederschlag, trocknet ihn und kristallisiert ihn aus Äthanol um; Ausbeute 90 %, F. 134°C, Summenformel $C_{16}H_{19}NO_5$, Molekulargewicht 305,32.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 62,94 | 6,27 | 4,59 |
| gef. (%) | 62,64 | 6,57 | 4,46 |

909809 / 1016

3. Stufe: 3-p-Hydroxymethylphenyl-5-tert.-butylcarbonyloxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 771 214)

Zu einer Suspension von 11,3 g der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung in 200 ml Methanol gibt man langsam 0,7 g Natriumborhydrid zu. Nach 10 Minuten dampft man das Lösungsmittel ein, nimmt den Rückstand in Äthylacetat auf, wäscht mit Wasser, trocknet, verdampft das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus einem Äther/Isopropanol-Gemisch um; Ausbeute 80 %, F. 102°C, Summenformel C₁₆H₂₁NO₅, Molekulargewicht 307,34.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 62,52 | 6,89 | 4,56 |
| gef. (%) | 62,58 | 7,01 | 4,32 |

4. Stufe: 3-p-(m-Nitrophenoxyethyl)phenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 771 263)

Zu einer Lösung von 11,7 g der in der vorausgegangenen Stufe erhaltenen Verbindung in 150 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C 10,6 ml Triäthylamin und 6 ml Mesylchlorid zu. Dann verdünnt man nach 3-stündigem Kontakt bei Umgebungstemperatur mit Wasser, dekantiert und dampft die organische Phase ein. Man gibt den dabei erhaltenen Rückstand (gelöst in 100 ml Dimethylformamid) zu einer Lösung von 3,7 g m-Nitrophenol und 1,25 g 50 %igem Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid und erhitzt die Mischung 3 Stunden lang auf 60°C. Dann gießt man die Mischung in Wasser, extrahiert mit Äthylacetat, trocknet, verdampft das Lösungsmittel und behandelt den Rückstand mit einer Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxid

in 120 ml Methanol. Nach 1 Stunde unter Rückfluß gießt man die Mischung in Wasser, filtriert den gebildeten Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol und dann aus Äthanol um; Ausbeute 44 %, F. 142°C, Summenformel $C_{17}H_{16}N_2O_6$, Molekulargewicht 344,31.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 59,30 | 4,68 | 8,14 |
| gef. (%) | 59,44 | 4,38 | 7,99 |

Beispiel 8

3-p-[(2-1,3-Dithiolanyl)methoxy]phenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 780 080)

1. Stufe: 3-p-(2,2-Diäthoxy)äthoxyphenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 771 049)

Zu einer Lösung von 21 g 3-p-Hydroxyphenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon in 200 ml Dimethylformamid gibt man 4,8 g 50 %iges Natriumhydrid und dann 30 ml Bromacetalddehyddiäthylacetal zu. Man erhitzt die Mischung 13 Stunden lang auf 50°C, gießt sie danach in Eiswasser, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht mit Wasser, dampft das Lösungsmittel ein und chromatographiert den Rückstand an einer Siliciumdioxidkolonne. Nach dem Eluieren mit einem $CHCl_3/CH_3OH$ (99/1)-Gemisch erhält man 17 g des gewünschten Produkts; F. 90°C, Summenformel $C_{16}H_{23}NO_6$, Molekulargewicht 325,35.

Elementaranalyse:

- 24
33

2836305

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 59,06 | 7,13 | 4,31 |
| gef. (%) | 58,82 | 7,15 | 4,22 |

2. Stufe: 3-p-[(2-1,3-Dithiolanyl)methoxy]phenyl-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinon (Code-Nr. 780 080)

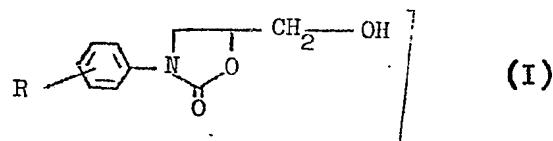
Man läßt eine Lösung von 2,9 g der in der vorausgegangenen Stufe hergestellten Verbindung, 1,2 ml 1,2-Äthandithiol und 1 ml Bor-trifluoridätherat in 35 ml Methylenechlorid 45 Minuten lang bei Umgebungstemperatur stehen. Dann verdünnt man mit Äther und filtriert den gebildeten Niederschlag ab; Ausbeute 60 %, F. 160°C, Summenformel $C_{14}H_{17}NO_4S_2$, Molekulargewicht 327,42.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|----------|-------|------|------|
| ber. (%) | 51,35 | 5,23 | 4,28 |
| gef. (%) | 51,51 | 5,28 | 4,00 |

Nach dem gleichen Verfahren, jedoch ausgehend von entsprechenden Reagentien, erhält man die Verbindungen mit den Code-Nummern 780 077 und 780 112, die in der nachfolgenden Tabelle I angegeben sind.

Tabelle I



909809 / 1016

Tabelle I

| Code-Nr. | R | Summenformel | Molekulargewicht | Schmelzpunkt (°C) | Ausbeute % | Elementaranalyse | | | |
|----------|---|--|------------------|-------------------|------------|------------------|----------|-------|-------|
| | | | | | | ber. (%) | gef. (%) | C | H |
| 770365 | 4-CO-Et | C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ | 249,26 | 186 | 62 | 62,64 | 6,07 | 5,62 | 62,87 |
| 770423 | 4-COC ₃ H ₇ n | C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ | 263,28 | 120 | 68 | 63,86 | 6,51 | 5,32 | 63,75 |
| 770152 | 4-CF ₃ | C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₃ | 261,19 | 88 | 20 | 50,58 | 3,86 | 5,36 | 50,74 |
| 770696 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ | 299,31 | 140 | 10 | 68,21 | 5,73 | 4,68 | 68,22 |
| 770388 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ | 263,28 | 134 | 76 | 63,86 | 6,51 | 5,32 | 63,91 |
| 770788 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ | 277,31 | 108 | 48 | 64,96 | 6,91 | 5,05 | 64,66 |
| 770467 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₆ H ₂₁ NO ₄ | 291,34 | 130 | 30 | 65,96 | 7,27 | 4,81 | 66,04 |
| 770466 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ | 289,32 | 119 | 81 | 66,42 | 6,62 | 4,84 | 66,14 |
| 770196 | 4-O-(CH ₂) ₃ -CH=CH ₂ | C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ | 277,31 | 102 | 51 | 64,96 | 6,91 | 5,05 | 64,93 |
| 770154 | 4-O-CH ₂ -CO- | C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ | 293,31 | 137 | 58 | 61,42 | 6,53 | 4,78 | 61,27 |
| 770131 | 4-O(CH ₂) ₂ -CN | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ | 262,26 | 131 | 39 | 59,53 | 5,38 | 10,68 | 59,06 |
| 770126 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ | 280,27 | 164 | 75 | 55,71 | 5,75 | 10,00 | 55,44 |
| 770501 | 4-S-CH ₂ -CO-CH ₃ | C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S | 281,32 | 116 | 55 | 55,50 | 5,37 | 4,98 | 55,32 |
| 770328 | 4-NH-C ₅ H ₁₁ N | C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 278,34 | 124 | 10 | 64,72 | 7,97 | 10,07 | 64,47 |
| 770155 | 3-N- | C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 236,26 | 110 | 60 | 61,00 | 6,83 | 11,86 | 61,02 |
| 770230 | 3-OCH ₂ -CO-CH ₃ | C ₁₃ H ₁₅ NO ₅ | 265,26 | 102 | 53 | 58,86 | 5,70 | 5,28 | 58,61 |
| 770231 | 3-O-CH ₂ -CN | C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ | 246,23 | 110 | 71 | 58,06 | 4,87 | 11,29 | 58,08 |
| 760557 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₇ H ₁₆ BrNO ₄ | 378,27 | 136 | 70 | 53,98 | 4,26 | 3,70 | 54,07 |
| 770234 | 4-OCH ₂ - | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ | 344,31 | 135 | 55 | 59,30 | 4,68 | 8,14 | 59,22 |
| 770318 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 324,32 | 135 | 72 | 66,66 | 4,97 | 8,54 | 66,48 |
| 770222 | 4-O-CH ₂ - | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 324,32 | 136 | 76 | 65,66 | 4,97 | 8,64 | 66,48 |

909809 / 1016

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I - 1. Fortsetzung

| Code-Nr. | R | Summenformel | Molekulargewicht | Schmelzpunkt (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse | | | gef. (%) | |
|----------|---|---|------------------|----------------------|-----------------|------------------|------|-------|-------------|------|
| | | | | | | ber. (%) | C | H | | |
| 770569 | 4-OCH ₂ -O-NH-CO-CH ₃ | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅ | 356,37 | 212 | 50 | 64,03 | 5,66 | 7,86 | 64,33 | 5,69 |
| 770268 | 4-O-CH ₂ -O-C(=O)Cl | C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄ | 368,21 | 140 | 40 | 55,45 | 4,11 | 3,80 | 55,66 | 4,13 |
| 770354 | 4-O-CH ₂ -O-C(=O)Cl | C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄ | 368,21 | 136 | 36 | 55,45 | 4,11 | 3,80 | 55,70 | 4,19 |
| 770416 | 4-O-CH ₂ -O-C(=O)Cl | C ₁₇ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄ | 368,21 | 135 | 25 | 55,45 | 4,11 | 3,80 | 55,43 | 4,12 |
| 770572 | 4-O-CH ₂ -O-C(=O)Cl | C ₁₇ H ₁₅ ClENO ₄ | 351,75 | 110 | 50 | 58,04 | 4,30 | 3,98 | 57,83 | 4,21 |
| 770672 | 4-O-CH ₂ -O-C(=O)Cl | C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₆ | 378,76 | 132 | 75 | 53,90 | 3,99 | 7,40 | 53,97 | 3,80 |
| 770790 | 4-O-CH ₂ -O-C(=O)NO ₂ | C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₆ | 378,76 | 114 | 22 | 53,90 | 3,99 | 7,40 | 54,27 | 3,76 |
| 770789 | 4-O-CH ₂ -O-C(=O)F | C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₄ | 342,32 | 93 | 49 | 63,15 | 4,42 | 8,18 | 63,54 | 4,58 |
| 770298 | 4-OCH ₂ -O-[N+](=O)[O-] | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 300,30 | 138 | 33 | 63,99 | 5,37 | 9,33 | 64,05 | 5,44 |
| 770221 | 4-OCH ₂ -O-[N+](=O)[O-] | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 300,30 | 162 | 42 | 63,99 | 5,37 | 9,33 | 64,08 | 5,59 |
| 770299 | 4-OCH ₂ -O-[N+](=O)[O-] | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 300,30 | 144 | 46 | 63,99 | 5,37 | 9,33 | 64,28 | 5,30 |
| 770673 | 4-OCH ₂ -O-[S+](=O)[O-] | C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ | 305,34 | 153 | 70 | 59,00 | 4,95 | 4,59 | 59,01 | 4,93 |
| 770389 | 4-OCH ₂ -O-[S+](=O)[O-] | C ₁₅ H ₁₅ NO ₅ | 289,28 | 162 | 48 | 62,28 | 5,23 | 4,84 | 62,26 | 5,12 |
| 760904 | 4-OCH ₂ -O-CH ₂ -O- | C ₁₂ H ₁₅ NO ₅ | 253,25 | 110 | 32 | 56,91 | 5,97 | 5,53 | 56,87 | 6,04 |
| 750601 | 4-O(CH ₂) ₂ -N+(CH ₂) ₂ -N- | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ | 322,35 | 121 | 40 | 59,61 | 6,88 | 8,59 | 59,67 | 6,88 |
| 770180 | 4-SC ₅ H ₁₁ -N- | C ₁₅ H ₂₁ NO ₃ | 295,39 | 113 | 73 | 60,99 | 7,17 | 4,74 | 61,15 | 7,06 |
| 770645 | 4-O-CH ₂ -N+(CH ₂) ₂ -N- | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ | 301,30 | 148 | 32 | 59,79 | 5,02 | 13,95 | 59,51 | 4,79 |

-35-

5
26

909809 / 1016

Tabelle I - 2. Fortsetzung

| Code-Nr. | R | Summenformel | Molekulargewicht | Schmelzpunkt (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse | | | | | |
|----------|---|----------------------|------------------|-------------------|--------------|------------------|------|-------|----------|------|------|
| | | | | | | ber. (%) | | | gef. (%) | | |
| C | H | N | C | H | N | | | | | | |
| 77 1181 | | $C_{18}H_{15}ClNO_3$ | 331,79 | 123 | 62 | 65,16 | 5,47 | 4,22 | 65,29 | 5,76 | 3,92 |
| 77 1263 | | $C_{17}H_{16}N_2O_6$ | 314,31 | 142 | 44 | 59,30 | 4,68 | 8,14 | 59,44 | 4,38 | 7,99 |
| 77 1082 | | $C_{15}H_{21}NO_4$ | 279,33 | 100 | 53 | 64,49 | 7,59 | 5,01 | 64,24 | 7,80 | 4,85 |
| 77 1246 | | $C_{16}H_{23}NO_4$ | 293,35 | 92 | 22 | 65,50 | 7,90 | 4,78 | 65,53 | 8,12 | 4,64 |
| 77 1245 | | $C_{17}H_{23}NO_4$ | 305,36 | 103 | 35 | 66,86 | 7,59 | 4,59 | 66,89 | 7,85 | 4,53 |
| 77 0949 | | $C_{18}H_{25}NO_4$ | 319,39 | 84 | 73 | 67,69 | 7,89 | 4,39 | 67,81 | 7,71 | 4,73 |
| 77 1249 | | $C_{15}H_{21}NO_4$ | 279,33 | 136 | 15 | 64,49 | 7,58 | 5,01 | 64,64 | 7,62 | 4,91 |
| 77 1197 | | $C_{16}H_{23}NO_4$ | 293,35 | 66 | 82 | 65,50 | 7,90 | 4,78 | 65,20 | 8,16 | 4,07 |
| 78 0076 | | $C_{17}H_{23}NO_4$ | 305,36 | 99 | 43 | 66,86 | 7,59 | 4,59 | 66,85 | 7,50 | 4,35 |
| 77 0984 | | $C_{17}H_{19}NO_4$ | 301,33 | 128 | 32 | 67,76 | 6,36 | 4,65 | 67,49 | 6,47 | 4,49 |
| 78 0259 | | $C_{14}H_{16}N_2O_4$ | 276,28 | 94 | 55 | 60,86 | 5,84 | 10,14 | 60,66 | 5,85 | 9,98 |
| 77 0962 | | $C_{14}H_{17}NO_6$ | 295,28 | 154 | 62 | 56,94 | 5,80 | 4,74 | 56,93 | 5,91 | 4,80 |
| 78 0030 | | $C_{18}H_{25}NO_4$ | 319,39 | 111 | 80 | 67,68 | 7,89 | 4,39 | 67,76 | 8,12 | 4,07 |

909809/1016

COPY

-37-

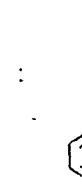
Tabelle I - 3. Fortsetzung

| Code-Nr. | R | Summenformel: | Molekulargewicht | Schmelzpunkt °C | Ausbeute % | Elementaranalyse | | | | |
|----------|---|---|------------------|-----------------|------------|------------------|------|-------|----------|----------|
| | | | | | | C | H | N | ber. (%) | gef. (%) |
| 78 0080 | | C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂ | 327,42 | 160 | 60 | 51,35 | 5,23 | 4,28 | 51,51 | 5,28 |
| 78 0112 | | C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S | 311,35 | 118 | 55 | 54,00 | 5,50 | 4,50 | 54,13 | 5,52 |
| 77 0900 | | C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ | 307,34 | 112 | 54 | 62,52 | 6,89 | 4,56 | 62,58 | 6,84 |
| 78 0034 | | C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ | 307,34 | 130 | 65 | 62,52 | 6,89 | 4,56 | 62,46 | 7,21 |
| 77 1301 | | C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ | 307,34 | 160 | 72 | 62,52 | 6,89 | 4,56 | 62,29 | 7,02 |
| 77 1240 | | C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ | 314,33 | 132 | 88 | 64,95 | 5,77 | 8,91 | 64,71 | 6,00 |
| 77 1321 | | C ₁₇ H ₁₆ I NO ₄ | 425,21 | 145 | 76 | 48,02 | 3,79 | 3,29 | 47,85 | 3,56 |
| 78 0182 | | C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ | 372,37 | 202 | 47 | 61,28 | 5,41 | 7,52 | 60,71 | 5,72 |
| 78 0443 | | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ | 370,39 | 208 | 32 | 61,85 | 5,98 | 7,56 | 64,78 | 6,04 |
| 77 0255 | | C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₆ | 362,31 | 110 | 82 | 56,35 | 4,17 | 7,73 | 56,16 | 4,10 |
| 77 1125 | | C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₆ | 369,32 | 176 | 85 | 58,53 | 4,09 | 11,38 | 58,03 | 3,85 |
| 77 1199 | | C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₆ | 376,76 | 178 | 78 | 53,90 | 3,99 | 7,40 | 53,47 | 3,90 |

909809/1016

COPY

Tabelle I - 4. Fortsetzung

| Code-Nr. | R | Summenformel | Molekulargewicht | Schmelzpunkt °C | Ausbeute % | Elementaranalyse | | | |
|----------|---|-------------------------------|------------------|-----------------|------------|------------------|----------|------|-------|
| | | | | | | ber. (%) | gef. (%) | C | H |
| 77 0979 |  | $C_{15}H_{15}NO_5$ | 289,28 | 131 | 47 | 62,28 | 5,23 | 4,84 | 61,98 |
| 77 1067 |  | $C_{15}H_{15}NO_4S$ | 305,34 | 144 | 23 | 59,00 | 4,95 | 4,59 | 59,04 |
| 78 0077 |  | $C_{15}H_{19}NO_4S_2$ | 341,44 | 142 | 56 | 52,76 | 5,61 | 4,10 | 52,98 |
| 78 0562 |  | $C_{15}H_{16}N_2O_4$ | 290,31 | 68 | 35 | 62,05 | 6,25 | 9,65 | 61,75 |
| 78 0564 |  | $C_{18}H_{17}NO_3$ (trans) | 295,32 | 215 | 71 | 73,20 | 5,80 | 4,74 | 72,92 |

909809 / 1016

-38-

2836305

-29-

~~- 30 -~~

39

Die Verbindungen der Formel (I) wurden an Versuchstieren untersucht und es zeigte sich, daß sie Aktivitäten auf dem psychotropen Gebiet als potentielle Antidepressionsmittel aufwiesen. Diese Aktivitäten wurden durch die nachfolgend beschriebenen Tests nachgewiesen:

Test A

Potenzierung von generellem Zittern bei der Maus, hervorgerufen durch eine intraperitoneale Injektion (200 mg/kg) von dl-5-Hydroxytryptophan nach dem von C. Gouret und G. Raynaud in "J. Pharmacol. (Paris)", 1974, 5, 231, beschriebenen Versuch.

Test B

Antagonismus gegenüber Ptosis, die 1 Stunde nach der intravenösen Injektion (2 mg/kg) von Resorpin bei der Maus beobachtet wurde, nach dem von C. Gouret und J. Thomas in "J. Pharmacol. (Paris)", 1973, 4, 401, beschriebenen Versuch.

Test C

Verminderung der Dichte der Hinterhaupt-Pontogenicul-Punkte (P.G.O.), hervorgerufen durch eine intravenöse Injektion (0,5 mg/kg) von Resorpin bei der Katze nach dem von A. Coston und C. Gouret in "J. Pharmacol. (Paris)", 1976, 7, 409, beschriebenen Versuch.

Die Ergebnisse dieser drei Tests sowie diejenigen einer notorisch bekannten Vergleichssubstanz, dem Toloxatone, sind in der nachfolgenden Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

| getestete Verbin- dungen | Test A | Test B | Test C |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | DE 50 (mg/kg/p.o.) | DE 50 (mg/kg/p.o.) | DE 50 (mg/kg/i.p.) |
| <u>a) erfundungsgemäß</u> | | | |
| 770 365 | 29 | 25 | - |
| 770 423 | 35 | 25 | 5 |
| 770 152 | 20 | 25 | 15 |
| 770 696 | 15 | 20 | - |
| 770 388 | 9 | 12,5 | 4,5 |
| 770 788 | 6,25 | 12,5 | - |
| 770 467 | 2,8 | 1,2 | 3 |
| 770 466 | 9,6 | 6,2 | 9 |
| 770 196 | 20 | 15 | 16 |
| 770 154 | 50 | 50 | 20 |
| 770 131 | 2,5 | 3 | 5,5 |
| 770 126 | 8 | 11 | 16,5 |
| 760 904 | 50 | 50 | 8,5 |
| 750 601 | 70 | 8 | 31 |
| 770 180 | 35 | 45 | 45 |
| 770 501 | 22 | 25 | - |
| 770 328 | 25 | 35 | - |
| 770 155 | 50 | 22,5 | 35 |
| 770 230 | - | 6,25 | 16 |
| 770 231 | 40 | 50 | 14 |
| 760 557 | 7,3 | 3,3 | 110 |
| 770 234 | 1,5 | 0,7 | 9 |
| 770 318 | 25 | 16 | - |
| 770 222 | 2,8 | 1,2 | 5,2 |
| 770 569 | 5 | 2,5 | 6 |
| 770 268 | 7 | 8,5 | - |
| 770 354 | 25 | 30 | 30 |
| 770 416 | 6,2 | 10 | 3 |
| 770 572 | 6,3 | 3,12 | 8,5 |
| 770 672 | 25 | 19 | - |
| 770 790 | 50 | 25 | - |
| 770 789 | 3 | 2 | - |
| 770 298 | 55 | 12,5 | - |

909809 / 1016

Tabelle II - Fortsetzung

| getestete Verbindungen | Test A DE 50 (mg/kg/p.o.) | Test B DE 50 (mg/kg/p.o.) | Test C DE 50 (mg/kg/i.p.) |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| a) <u>erfindungsgemäß</u> | | | |
| 770 221 | 11,8 | 3,12 | 15 |
| 770 299 | 20 | 12,5 | - |
| 770 673 | 16 | 35 | 8 |
| 770 845 | 6,25 | 12,5 | - |
| 771 181 | 6,25 | 6,25 | - |
| 771 263 | 4 | 3,1 | - |
| 771 082 | 1,3 | 0,7 | - |
| 771 246 | 17 | 23 | - |
| 771 245 | 1,5 | 2 | - |
| 770 949 | 10 | 16 | - |
| 771 249 | 22,5 | 50 | - |
| 771 197 | 25 | 16 | - |
| 780 030 | 3 | 5,3 | - |
| 780 076 | 2,3 | 7 | - |
| 770 984 | 10 | 25 | - |
| 780 259 | 1,25 | 3,2 | - |
| 770 962 | 26 | 50 | - |
| 780 080 | 50 | 50 | - |
| 780 112 | 5 | 5,2 | - |
| 770 900 | 50 | 25 | - |
| 780 034 | 4,4 | 6,2 | - |
| 771 301 | 1,9 | 3 | - |
| 771 240 | 35 | 50 | - |
| 771 321 | 25 | 20 | - |
| 780 182 | 40 | 25 | - |
| 780 443 | 3,7 | 12,5 | - |
| 770 955 | 13 | 7 | - |
| 771 125 | 3,12 | 1,56 | - |
| 771 199 | 1,1 | 0,8 | - |
| 780 562 | 0,8 | - | - |
| 770 979 | 14 | 35 | - |
| 771 067 | 7,5 | 12,5 | - |
| 780 077 | 25 | 44 | - |
| b) <u>Vergleich</u> | | | |
| TOLOXATONE | 909809 / 101650 | | 28 |

-~~83~~
42

Wie aus den vorstehend angegebenen Ergebnissen und denjenigen, die in der nachfolgenden Tabelle III angegeben sind, hervorgeht, ist der Abstand zwischen den letalen Dosen und den pharmakologisch aktiven Dosen ausreichend groß, um die therapeutische Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu erlauben.

Tabelle III

| getestete Verbindungen | akute Toxizität bei der Maus | | |
|---------------------------|------------------------------------|---------------|-----------------------|
| | verabreichte Dosis (mg/kg/p.o.) | Mortalität(%) | DL 50 (mg/kg/p.o.) |
| a) <u>erfindungsgemäß</u> | | | |
| 770 131 | 1000 | 0 | - |
| 770 222 | 1000 | 0 | - |
| 770 234 | 1000 | 0 | - |
| 760 652 | 1000 | 0 | - |
| 760 557 | " | " | - |
| 771 082 | - | - | >2000 |
| 771 245 | - | - | " |
| 771 301 | - | - | " |
| 770 955 | 2000 | 17 | - |
| b) <u>Vergleich</u> | | | |
| TOLOXATONE | - | - | 1850 |

- 34 -
43

Wie aus den in den vorstehenden Tabellen angegebenen Ergebnissen hervorgeht, haben die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eine Aktivität (Wirksamkeit), die derjenigen der Vergleichsverbindung überlegen oder zumindest gleich ist. Sie sind indiziert bei endogenen und exogenen depressiven Zuständen und sie können auf oralem Wege in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, in einer mittleren Dosis von 500 mg aktivem Prinzip pro Tag verabreicht werden. Sie können auch in Form von injizierbaren Lösungen in einer Menge von 5 bis 50 mg aktivem Prinzip pro Tag verabreicht werden, wobei das verwendete Lösungsmittel aus binären oder ternären Mischungen besteht, die beispielsweise Wasser, Polypropylenglykol oder Polyäthylenglykol (Sorte 300 bis 400) oder irgendein anderes physiologisch verträgliches Lösungsmittel enthalten; die relativen Mengenverhältnisse der verschiedenen Lösungsmittel werden in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis eingestellt.

Die Erfindung wurde zwar vorstehend unter Bezugnahme auf bevorzugte Ausführungsformen näher erläutert, es ist jedoch für den Fachmann selbstverständlich, daß sie darauf keineswegs beschränkt ist, sondern daß diese in vielfacher Hinsicht abgeändert und modifiziert werden können, ohne daß dadurch der Rahmen der vorliegenden Erfindung verlassen wird.

Die oben angegebenen Synthese-Zwischenprodukte der Formeln (X), (XI), (XIII), (XV), (XVII), (XVIII), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV) und (XXVI) stellen neue Verbindungen dar und bilden einen weiteren Gegenstand der Erfindung.

--- . ---

/

909809 / 1016